

氏 名	榎 田 佳 奈
授与した学位	博 士
専攻分野の名称	医 学
学位授与番号	博甲第 3715 号
学位授与の日付	平成20年9月30日
学位授与の要件	医歯学総合研究科生体制御科学専攻 (学位規則第4条第1項該当)

学位論文題目	PREVENTION OF HEMORRHAGIC SHOCK-INDUCED INTESTINAL TISSUE INJURY BY GLUTAMINE VIA HEME OXYGENASE-1 INDUCTION (グルタミンはヘムオキシゲナーゼ-1の誘導を介して 出血性ショックに伴う消化管傷害を抑制する)
--------	--

論文審査委員	教授 松川 昭博 教授 氏家 良人 准教授 猶本 良夫
--------	-----------------------------

#### 学 位 論 文 内 容 の 要 旨

出血性ショック (hemorrhagic shock : HS) に伴う酸化ストレスにより消化管は傷害を受けやすく、重症化すれば多臓器不全へと進行する。ヘムオキシゲナーゼ-1 (heme oxygenase-1 : HO-1) はヘム分解の律速酵素であり、酸化ストレスが関与する病態において細胞に誘導され、細胞保護的に働くと考えられている。我々は、ラット出血性ショックモデルの腸管傷害において、HO-1 発現に部位特異性があること、内因性の HO-1 は細胞保護的に働くことを報告した。本研究では、腸管傷害に対してその有用性が認められているグルタミン (GLN) を用いて、HO-1 が誘導されなかった回腸の HS 後組織傷害に対する効果を検討した。GLN は回腸に HO-1 蛋白を誘導し、HS により増加した TNF- $\alpha$ 、iNOS、ICAM-1、VCAM-1 mRNA、MPO 活性、組織内好中球数、アポトーシス細胞数を減少させ、IL-10、抗アポトーシス蛋白 Bcl-2 mRNA を上昇させた。選択的 HO 拮抗阻害剤であるスズメソポルフィリン (SnMP) を投与するとこの GLN の効果は消失した。以上のことから、GLN は HO-1 の誘導を介して、抗炎症、抗アポトーシス作用を発揮し、出血性ショックによる組織傷害を改善することが示唆された。

#### 論 文 審 査 結 果 の 要 旨

出血性ショックに伴う酸化ストレスにより腸管は傷害を受けやすく、重症化すれば多臓器不全へと進行する。この時、ヘム分解律速酵素であるヘムオキシゲナーゼ-1 (HO-1) は腸管での酸化ストレス傷害に保護的に働く。本研究では、腸管傷害保護作用を有するグルタミンの作用機序を HO-1 に着目して検討した。出血性ショックモデルにグルタミンを投与すると、回腸で HO-1 の発現が誘導された。グルタミンの投与により、回腸での炎症性サイトカイン TNF $\alpha$  や iNOS、接着分子 (ICAM-1, VCAM-1) の発現、好中球浸潤、腺上皮のアポトーシス細胞数は低下し、逆に抗炎症性サイトカイン IL-10 や抗アポトーシスタンパク Bcl-2 の発現は上昇した。この効果は、HO-1 の選択的拮抗阻害剤の投与で消失した。以上より、グルタミンは回腸での HO-1 の発現誘導を介して腸管保護作用を発揮することを証明した。

よって、本研究者は博士 (医学) の学位を得る資格があると認める。